## ENGLISH ABSTRACT FOR SU1238732

```
1 / 1 WPAT - ©The Thomson Corp.
Derwent Accession :
  1983-56711K [24]
CPI Accession :
  C1983-055068
Title :
  Alpha-2 antagonist compsn. contg. 3-benzazepine cpd. esp. for reducing
  intra=ocular pressure and blood pressure
Derwent Class :
Patent Assignee :
  (SMIK) SMITHKLINE BECKMAN CORP
Inventor :
  DEMARINIS RM; HIEBLE JP; MATTHEWS WD
Nbr of Patents :
  19
Nbr of Countries :
  27
Patent Number :
  EP--80779
                A 19830608 DW1983-24 Eng 29p *
  AP: 1982EP-0201507 19821129
                A 19830602 DW1983-28 Jpn
  JP58092616
  AP: 1982JP-0201817 19821116
                A 19820602 DW1983-29 Eng
  AU8290172
  AP: 1982AU-0090172 19821104
  NO8203990
                A 19830620 DW1983-31 Nor
  AP: 1982NO-0003990 19821126
                A 19830729 DW1983-36 Fin
  FI8203715
  AP: 1982FI-0003715 19821101
  DK8204931
                A 19830801 DW1983-37 Dan
  AP: 1982DK-0004931 19821105
                 T 19831028 DW1983-49 Hun
  HUT027615
  PT--75838
                 A 19831207 DW1984-02 Por
  AP: 1982PT-0075838 19821112
  ZA8207887
                 A 19831018 DW1984-05 Enq
  AP: 1982ZA-0007887 19821028
                A 19840111 DW1984-19 Ger
  DD-205896
  AP: 1982DD-0245313 19821129
  US4465677
                 A 19840814 DW1984-35 Eng
  AP: 1982US-0398015 19820714
  CS8208075
                 A 19840717 DW1984-40 Cze
                A 19841001 DW1984-49 Spa
  ES8405769
 AP: 1982ES-0517697 19821126
  RO--85262
                 A 19841030 DW1985-18 Rum
  AP: 1982RO-0109135 19821125
  EP--80779
                B 19860716 DW1986-29 Eng
```

AP: 1982EP-0201507 19821129

```
DE3272044
                  G 19860821 DW1986-35 Ger
  CA1214165
                 A 19861118 DW1986-51 Eng
  AP: 1982CA-0414027 19821022
  SU1238732
                 A 19860615 DW1987-05 Rus
  AP: 1982SU-3513948 19821125
  IL--67092
                 A 19870916 DW1987-47 Eng
  AP: 1982IL-0067092 19821027
Priority Number :
  1982EP-0305361 19821008; 1981US-0325249 19811127; 1982US-0398015
                                                                          19820714
Intl Patent Class :
  C07D-223/16; A61K-031/33; A61K-031/55; A61P-025/02; A61P-027/02;
  A61P-027/06; A61P-009/12; C07D-233/00; C07D-233/16; C07D-223/00;
  A61K-000/00; A61P-025/00; A61P-027/00; A61P-009/00; C07C-000/00;
  C07D-000/00
Advanced IPC (V8) :
  CO7D-223/16 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/33 [2006-01 A - I R - -];
  A61K-031/55 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/55 [2006-01 A - I R - -];
  A61P-025/02 [2006-01 A L I R - -]; A61P-027/02 [2006-01 A L I R - -];
  A61P-027/06 [2006-01 A L I R - -]; A61P-009/12 [2006-01 A L I R - -];
  C07D-223/16 [2006-01 A - I R - -]; C07D-233/00 [2006-01 A - I R - -];
  C07D-233/16 [2006-01 A - I R - -]
Core IPC (V8) :
  C07D-223/00 [2006 C F I R - -]; A61K-000/00 [2006 S - I R - -];
  A61K-031/33 [2006 C - I R - -]; A61K-031/55 [2006 C L I R - -];
  A61K-031/55 [2006 C - I R - -]; A61P-025/00 [2006 C L I R - -];
  A61P-027/00 [2006 C L I R - -]; A61P-009/00 [2006 C L I R - -];
  C07C-000/00 [2006 S - I R - -]; C07D-000/00 [2006 S - I R - -];
  C07D-223/00 [2006 C - I R - -]; C07D-233/00 [2006 C - I R - -]
US Patent Class :
  514213000 540594000
Designated States:
  EP--80779
  Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
  EP--80779
  Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
Abstract :
  EP--80779 A
  An alpha-2 antagonist compsn. comprises a carrier and a 3-benzazepine
  cpd. of formula (I) or its pharmaceutically acceptable acid addn. salt.
  (R is 1-3C alkyl or allyl. X is halo). Most pref. (I) is 6-chloro
  -2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1H-benzazepine (Ia) used as its
  hydrochloride salt. Esp. (I) are used to reduce intraocular pressure
  (treatment of glaucoma); as cardiovascular agents (treatment of
  congestive heart failure, angina pectoris and thrombosis) and as
  antihypertensives. They have no direct effect on pupil size and no
  effect on heart rate or blood pressure in normotensive subjects.
Manual Codes :
  CPI: B06-D04 B12-E01 B12-F01 B12-F02 B12-F05 B12-H02 B12-L04
Update Basic :
  1983-24
Update Equiv. :
  1983-28; 1983-29; 1983-31; 1983-36; 1983-37; 1983-49; 1984-02; 1984-05;
  1984-19; 1984-35; 1984-40; 1984-49; 1985-18; 1986-29; 1986-35; 1986-51;
```

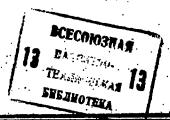
1987-05; 1987-47

CD 4 C 07 D 223/16

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НОМИТЕТ СССР ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТНРЫТИЙ

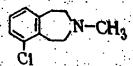
## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

**Н ПАТЕНТУ** 



- (21) 3513948/23-04
- (22) 25.11.82
- (31) 325249
- (32) 27,11.81
- (33) US
- (46) 15.06.86. Вюл. № 22
- (71) Смитклайн Бекмэн Корпорейшн (US)
- (72) Роберт Майкл Демаринис, Джэкоб Пол Хибл и Вильям Дэвид Мэтьюс (US)
- (53) 547.891.2.07(088.8)
- (56) Патент США № 3752892, кл. 424-244, 1973.
- (54) СПОСОВ ПОЛУЧЕНИЯ 6-ХЛОР-3-МЕТИЛ--2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1Н-3-БЕНЗАЗЕПИНА ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИДА

(57) Способ получения 6-жлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина формулы



или его гидрохлорида, о т л и ч а ю - щ и й с я тем, что 2-хлор-N-(2-хлор-этил)-1-метилбензолзтанамий подверга-ют пиклизации в расплаве хлористого алюминия и хлористого алюминия и хлористого аммония при 175°С с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде гидрохлорида.

Изобретение относится к получению нового соединения, а именно 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина формулы

или его гидрохлорида, обладающих антигипертензивным действием.

Цель изобретения — разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример. Смесь 125 г (0,73 моль) 0-хлорфенилуксусной кислоты, 155 г (1,3 моль) тионилхлорида и 2-3 капли диметилформамида в 1500мл толуола перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Толуол выпаривают при пониженном давлении до получения масла, которое растворяют в 200 мл метиленхлорида. Этот продукт по каплям добавляют к раствору 165 г (2,2 моль) N-метиламиноэтанола в 1 л метиленхлорида: После завершения добавления раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический раствор промывают водой, разбавленной соляной кислотой и на эщенным раствором клористого натрия, сущат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают до получения 2-хлор-N-(2-оксиэтил)-N-метилбензолацетамида в виде твердого кристаллического вещества с т. пл. 77°С.

К 400 мл 1 М раствора борана в тетрагидрофуране по каплям добавляют раствор 43 г вышеуказанного амида в 350 мл тетрагидрофурана со скоростью, достаточной для поддержания медленного кипения с обратным холодильником. После завершения добавления раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают в ледяной бане и тщательно обрабатывают разбавленной соляной кислотой для разложения избытка борана. Основную часть растворителя удаляют в вакууме и остаток нагревают на паровой бане в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляют 300 мл воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подщелачивают, добавляя 40%-ную гидроокись натрия и экстрагируя эфиром. Объединенные щелочные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым

натрием, сушат и выпаривают до получения 2- [(2-хлорфенил)]этил(метил-амино)этанола.

Суспензию 36 г (0,173 моль) пятихлористого фосфора в 300 мл метиленхлорида обрабатывают по каплям раствором 37 г (0,173 моль) 2- (2-хлорфенил) этил(метиламино) этанола в 150 мл метиленхлорида .-После завер-10 шения добавления полученную смесь кипятят с обратным колодильником в течение ночи, выпаривают досуха и разделяют между разбавленной соляной кислотой и эфиром. Водный слой. подщелачивают, добавляют 10%-ную гидроокись натрия и тщательно экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния и фильтруют. В результате добавления насыщенного раствора эфирного клористого водорода получают. твердый осадок, который выделяют фильтрованием, промывают эфиром и сушат до получения 2-хлор-N-(2-хлорэтил) -! -метилбензолэтанамингидрохлорида с т. пл. 110°C.

К смеси 41,5 г (0,155 моль) вышеуказанного хлорэтанамингидрохлорида и 6,26 г (0,117 моль) аммонийхлорида добавляют 41 г безводного клористого алюминия. Реакционная смесь стает гомогенной, расплавляется и выделяется тепло. Смесь помещают в масляную баню, которую нагревают до 175°С и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют дополнительное количество (20 г) хлористого алюминия и полученную смесь нагревают еще 30 мин. Добавляют окончательную порцию (41 г) хлористого алюминия и реакционную смесь нагревают 20 ч. Охлаждают ее до 140°C и выливают в 3 л ледяной воды, содержащей 300 мл концентрированной соляной кислоты, и перемешивают в течение 15 мин. 60 г натрийкалийтетрата добавляют и перемешивают до получения раствора. Его подщелачивают 40%-ной гидроокисью натрия, дважды экстрагируют эфиром и объединенные экстракты промывают водой и насыщенным клористым натрием, высушивают и уменьшают объем наполовину. После добавления раствора насыщенного эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который собирают, промывают эфиром и высушивают до получения белого твердого продукта.

После кристаллизации из смеси метанол - этилацетат получают 6-хлор-3--метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин-гидрохлорид с т. пл. 268-170°C.

Антигипертензивная активность по- 5 лученного соединения продемонстриро- вана in vivo следующим образом.

Самцов крыс (весом 300-450 г) анестевировали бревиталом натрия, в бедренную вену и артерию вводили ка- 10 нюли. Канюли вводили подкожно для того, чтобы они находились в спиннокрестцовой области с каждой стороны, и закрепляли на месте деревянными зажимами. Этим крысам давали возмож- 15 ность прийти в сознание после того, как их помещали в небольшую клетку. для животных. Артериальную канклю соепиняли с датчиком для постоянной записи кровяного давления и сердечных сокращений. Препараты вводили либо орально через gavage или внутривенно через канюлю в бедренную вену со скоростью 0,06 мл/мин.

Описанный тест проводят как на 25 крысах с нормальным, так и с повышенным давлением. ДОСА-солью гипертензивных крыс подготавливают из
самцов крыс. Крыс в воэрасте приблизительно шесть недель слегка анастезировали эфиром и подкожно имплантировали 25 мг таблетки деоксикортикостеронацетата в левую спинно-крестцовую область. Спустя шесть дней вто-

рую таблетку имплантировали в правую спинно-крестцовую область. Крыс держали на нормальном лабораторном рационе, однако вместо воды давали пить 1%-ный солевой раствор. Крыс выдерживали на солевой питьевой воде в течение 22-24 дней.

В табл. 1 приведены результаты воздействия 6-хлор-2,3,4,5-тетрагид-ро-3-метил-1H-3-бензазепина на кровяное давление после внутривенного введения как нормотензивным так и гипертензивным крысам.

Данные табл. 1 показывают, что котя 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1H-3-бензазепин оказывает незначительное воздействие на диастолическое кровяное давление у нормотензивных крыс, он приводит к заметному снижению диастолического кровяного давления как у ДОСА-солью гипертензивных, так и спонтанно гипертензивных крыс. Кроме того, сравнение 0,5 и 1,0 мг/кг доз показывает, что антигипертензивное действие связано с дозой.

Действие орального введения 6--хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил--1H-3-бенанепина на кровяное давление у ДОСА-солью гипертензивных крыс также было определено.

В табл. 2 приведены результаты этого теста.

Таблица 1

Тип крыс	Диастолическое кровяное давление, мм рт. ст.		
	До введе- ния препа- рата	Снижение КД при введении внутри- венно препарата, мг/кг	
		0,5	1,0
Hормотензивные (контроль) (Spraguc-Danvley) n=4	95+7	6+2	13+1
Гипертензивные Doca-Salt (n=4)	135 <u>+</u> 5	27 <u>+</u> 3	33+4
Нормотензивные (контроль) (Wistas-Kyoto		:	10.0
n=4) Спонтанно гипер-	115+3	7 <u>+</u> 3	10+2
тензивные (n=7)	167 <u>+</u> 3	33 <u>+</u> 7	46+2

Примечание. п - количество крыс.

Salata Commence

## -Таблица 2

Поза (орально), мг/кг	Среднее артер давление, м	Снижение КД, мм	
MI'/KI'	До введения препарата	После вве- дения пре- парата	рт. ст.
. 2	148+11	131+2.	17 <u>+</u> 3
5	160+7	127+5	35+4
10	167 <u>+</u> 8	99 <u>+</u> 4	68 <u>+</u> 8

Редактор Н. Киштулинец Составитель И. Бочарова Техред И.Верес Корректор М. Пожо

Заказ 3311/61 Тираж 379 Подписное

ВНИИЛИ Государственного комитета СССР
по дедам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

. Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

## ENGLISH ABSTRACT FOR SU1238732

```
1 / 1 WPAT - ©The Thomson Corp.
Derwent Accession :
  1983-56711K [24]
CPI Accession :
  C1983-055068
Title :
  Alpha-2 antagonist compsn. contg. 3-benzazepine cpd. esp. for reducing
  intra=ocular pressure and blood pressure
Derwent Class :
Patent Assignee :
  (SMIK) SMITHKLINE BECKMAN CORP
Inventor :
  DEMARINIS RM; HIEBLE JP; MATTHEWS WD
Nbr of Patents :
  19
Nbr of Countries :
  27
Patent Number :
  EP--80779
                A 19830608 DW1983-24 Eng 29p *
  AP: 1982EP-0201507 19821129
                A 19830602 DW1983-28 Jpn
  JP58092616
  AP: 1982JP-0201817 19821116
                A 19820602 DW1983-29 Eng
  AU8290172
  AP: 1982AU-0090172 19821104
  NO8203990
                A 19830620 DW1983-31 Nor
  AP: 1982NO-0003990 19821126
                A 19830729 DW1983-36 Fin
  FI8203715
  AP: 1982FI-0003715 19821101
  DK8204931
                A 19830801 DW1983-37 Dan
  AP: 1982DK-0004931 19821105
                 T 19831028 DW1983-49 Hun
  HUT027615
  PT--75838
                 A 19831207 DW1984-02 Por
  AP: 1982PT-0075838 19821112
  ZA8207887
                 A 19831018 DW1984-05 Enq
  AP: 1982ZA-0007887 19821028
                A 19840111 DW1984-19 Ger
  DD-205896
  AP: 1982DD-0245313 19821129
  US4465677
                 A 19840814 DW1984-35 Eng
  AP: 1982US-0398015 19820714
  CS8208075
                 A 19840717 DW1984-40 Cze
                A 19841001 DW1984-49 Spa
  ES8405769
 AP: 1982ES-0517697 19821126
  RO--85262
                 A 19841030 DW1985-18 Rum
  AP: 1982RO-0109135 19821125
  EP--80779
                B 19860716 DW1986-29 Eng
```

AP: 1982EP-0201507 19821129

```
DE3272044
                  G 19860821 DW1986-35 Ger
  CA1214165
                 A 19861118 DW1986-51 Eng
  AP: 1982CA-0414027 19821022
  SU1238732
                 A 19860615 DW1987-05 Rus
  AP: 1982SU-3513948 19821125
  IL--67092
                 A 19870916 DW1987-47 Eng
  AP: 1982IL-0067092 19821027
Priority Number :
  1982EP-0305361 19821008; 1981US-0325249 19811127; 1982US-0398015
                                                                          19820714
Intl Patent Class :
  C07D-223/16; A61K-031/33; A61K-031/55; A61P-025/02; A61P-027/02;
  A61P-027/06; A61P-009/12; C07D-233/00; C07D-233/16; C07D-223/00;
  A61K-000/00; A61P-025/00; A61P-027/00; A61P-009/00; C07C-000/00;
  C07D-000/00
Advanced IPC (V8) :
  CO7D-223/16 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/33 [2006-01 A - I R - -];
  A61K-031/55 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/55 [2006-01 A - I R - -];
  A61P-025/02 [2006-01 A L I R - -]; A61P-027/02 [2006-01 A L I R - -];
  A61P-027/06 [2006-01 A L I R - -]; A61P-009/12 [2006-01 A L I R - -];
  C07D-223/16 [2006-01 A - I R - -]; C07D-233/00 [2006-01 A - I R - -];
  C07D-233/16 [2006-01 A - I R - -]
Core IPC (V8) :
  C07D-223/00 [2006 C F I R - -]; A61K-000/00 [2006 S - I R - -];
  A61K-031/33 [2006 C - I R - -]; A61K-031/55 [2006 C L I R - -];
  A61K-031/55 [2006 C - I R - -]; A61P-025/00 [2006 C L I R - -];
  A61P-027/00 [2006 C L I R - -]; A61P-009/00 [2006 C L I R - -];
  C07C-000/00 [2006 S - I R - -]; C07D-000/00 [2006 S - I R - -];
  C07D-223/00 [2006 C - I R - -]; C07D-233/00 [2006 C - I R - -]
US Patent Class :
  514213000 540594000
Designated States:
  EP--80779
  Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
  EP--80779
  Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
Abstract :
  EP--80779 A
  An alpha-2 antagonist compsn. comprises a carrier and a 3-benzazepine
  cpd. of formula (I) or its pharmaceutically acceptable acid addn. salt.
  (R is 1-3C alkyl or allyl. X is halo). Most pref. (I) is 6-chloro
  -2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1H-benzazepine (Ia) used as its
  hydrochloride salt. Esp. (I) are used to reduce intraocular pressure
  (treatment of glaucoma); as cardiovascular agents (treatment of
  congestive heart failure, angina pectoris and thrombosis) and as
  antihypertensives. They have no direct effect on pupil size and no
  effect on heart rate or blood pressure in normotensive subjects.
Manual Codes :
  CPI: B06-D04 B12-E01 B12-F01 B12-F02 B12-F05 B12-H02 B12-L04
Update Basic :
  1983-24
Update Equiv. :
  1983-28; 1983-29; 1983-31; 1983-36; 1983-37; 1983-49; 1984-02; 1984-05;
  1984-19; 1984-35; 1984-40; 1984-49; 1985-18; 1986-29; 1986-35; 1986-51;
```

1987-05; 1987-47